УДК 616.831-073.756.8

МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ В ЭЛЕКТРОИМПЕДАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

Я.С. Пеккер*, К.С. Бразовский**

*Томский политехнический университет
**Сибирский государственный медицинский университет. г. Томск
E-mail: bks@ssmu.ru

Обсуждаются вопросы создания математических моделей биологических объектов, которые необходимы при проведении электроимпедансных томографических исследований. Предложен критерий оптимизации размеров конечных элементов модели и проведены оценки максимального количества информации, получаемого при различных параметрах аппаратуры для электроимпедансных измерений. На примере построения модели головы человека рассмотрены приемы моделирования биологических объектов.

Электроимпедансная томография (ЭИТ) это метод реконструкции распределения проводимости внутри объекта на основе результатов электрических измерений на поверхности. Если каждый электрод имеет площадь S, м^2, контактное сопротивление R_c, Ом и через него проходит ток I, А, то полная модель измерения в электроимпедансной томографии выглядит следующим образом:

$$\nabla(\sigma\nabla\varphi) = 0;$$

$$V_{e1} = \varphi + R_{c1} + \sigma\frac{\partial\varphi}{\partial n};$$

$$I_1 = \int_S \sigma\frac{\partial\varphi}{\partial n}ds;$$

$$V_{e2} = \varphi + R_{c2} + \sigma\frac{\partial\varphi}{\partial n};$$

$$I_2 = -\int_S \sigma\frac{\partial\varphi}{\partial n}ds; \qquad (1)$$

$$I_1 + I_2 = 0,$$

где σ – удельная проводимость, См/м, V_e – напряжение на электроде относительно нуля, вольт, потенциал электрического поля. Нижние индексы относятся к номеру электрода в паре. Для измерительных электродов модель будет такой же, но ток I будет равен нулю, соответственно, подинтегральные выражения в (1) тоже будут равны нулю. Выражение (1) – это постановка прямой задачи электроимпедансной томографии – найти распределение потенциала электрического поля при заданном распределении проводимости и расположении электродов, подводящих ток. Несмотря на то, что фунда-

ментальные соотношения, описывающие поведение электромагнитного поля в биологических объектах, в некоторых случаях имеют точное, аналитическое решение, для практической реализации метода ЭИТ необходимы численные методы нахождения решения прямой и обратной задач. В основе всех численных методов лежит приближение, аппроксимация, пространственно непрерывного распределения проводимости, его дискретным представлением в пределах границ изучаемого объекта. Удельное сопротивление биологического объекта на макроскопическом уровне распределено непрерывно в зависимости от координат, но мы не можем точно описать его каким-либо математическим выражением и потому вынуждены прибегнуть к определенному упрощению. Для этого необходимо создать модель исследуемой области. Основная цель создания математической модели состоит в том, чтобы максимально упростить реконструкцию изображения при минимальной потере точности.

Необходимость и возможность создания приближенной модели следует из того, что реально проводимые в электроимпедансной томографии измерения дискретны как во времени, так и в пространстве. В самом деле, для наблюдения любой величины с помощью аналого-цифровых преобразователей (АЦП) всегда требуется определенный, пусть даже очень малый, интервал времени. Кроме того, для получения точечных статистических оценок изучаемого процесса чаще всего требуется, чтобы за время измерения не произошло сколько-нибудь существенного изменения электрических параметров, поэтому интервал времени регистрации импеданса биологического объекта обычно составляет от 10^{-5} до 10^{-1} с. При уменьшении времени измерения появляются достаточно серьезные технические проблемы. Современные АЦП позволяют достичь времени одного измерения не более долей мкс при отношении сигнал/шум до 80 дБ, поэтому они все чаще применяются для так называемой "цифровой квадратурной демодуляции" с последующей цифровой фильтрацией [1]. Однако уменьшение времени измерения уменьшает отношение сигнал/шум и увеличивает погрешности измерения. Конечно, существует возможность использования наносекундных АЦП, но применять их в электроимпедансной томографии нецелесообразно по двум причинам. Во-первых, резко возрастает стоимость аппаратуры. Кроме того, скорость протекания наиболее важных физиологических процессов, влияющих на электрические свойства биологических тканей, относительно невелика верхняя граница спектра реографического сигнала не превосходит 10...20 Гц. Поэтому даже в электроимпедансных системах реального времени с частотой регистрации 20–30 кадров в секунду при 16 электродах минимальное время измерения составляет десятки и сотни мкс и уменьшать его нет никакой практической необходимости.

Увеличение времени измерения сверх долей секунды приводит к необходимости обеспечивать постоянные условия регистрации в течение продолжительного времени (несколько десятков с), что существенно затрудняет проведение исследований in vivo и дает возможность изучать только статические или очень медленные процессы.

Кроме дискретности во времени, существует и дискретность в пространстве, поскольку для проведения неинвазивных измерений доступна только поверхность биологического объекта и только в ограниченном числе точек. Как правило, в существующих системах применяется от 16 до 256 электродов. Но, сколько бы электродов не использовалось, все равно сохраняется пространственная дискретизация исследуемой области с большим или меньшим межэлектродным расстоянием. Таким образом, в реальных условиях нам доступны дискретные измерения импеданса через определенные промежутки времени в некоторых точках поверхности биологического объекта. Интуитивно понятно, что погрешность дискретизации (как временной, так, и, в особенности, пространственной) имеет достаточно большую величину и нет смысла строить математическую модель с более низкой погрешностью, чем погрешность дискретизации. В данной работе мы предлагаем новый подход, на основании которого можно строить математические модели для электроимпедансной томографии и оценивать их качество.

В основу нашей идеи положен информационный подход. Пусть имеется система с M электродов и отношением сигнал/шум при измерении импеданса N, что соответствует $L \approx N/6$-разрядному АЦП. Количество пространственных линейнонезависимых измерений для получения одного кадра изображения составляет $K=M(M-h)/2$. Постоянная h может принимать счетные значения от 1 до 3 в зависимости от выбранного способа коммутации электродов. Оценим количество информации, которое в пределе можно получить с помощью данной системы. Одно линейно-независимое измерение создает L бит информации. Количество таких измерений в кадре – K. Используя комбинаторное определение количества информации по Хартли [2], получим очевидное соотношение:

$$Y = L\,K \log_2 2 = L\,K. \qquad (2)$$

Если используется двоичное представление измеренной величины, то количество возможных значений одного измерения составляет 2^L. Эти комбинации образуют алфавит, состоящий из 2^L символов. Соответственно, K измерений приведут к появлению 2^{LK} комбинаций. После логарифмирования получаем (2). Рассмотрим конкретный пример. Пусть имеется система с 16 электродами и отношение сигнал/шум составляет 70 дБ. Измерение осуществляется при подаче тока между двумя соседними электродами парой двух других электродов, на токовых электродах измерения не проводятся. В этом случае $h=3$, $M=16$, $K=104$, $L=12$. Эти параметры характерны для известных томографических систем [3]. Количество информации после проведения всех измерений для одного кадра будет равно $Y=1248$ бит. Предельная разрешающая способность подобной измерительной

системы в точности определяется количеством линейно-независимых измерений в кадре, но, в отличие от рентгеновской или магнито-резонансной томографии, размер элемента изображения нелинейно зависит как от проводящих свойств участка исследуемого объекта, так и от измерительной схемы и расположения электродов. Уверенно можно говорить лишь об одном   количество информации в реконструированном изображении не может быть больше количества информации, полученной в результате измерения. Например, если в итоговом изображении системы из нашего примера предполагается отображать значения проводимости 256 градациями серого (8 бит на элемент изображения), то модель исследуемой области может содержать не более 156 элементов. Еще одна особенность электроимпедансных измерений состоит в том, что напряженность электрического поля максимальна на периферии и резко (пропорционально кубу расстояния от поверхности) убывает к центру исследуемой области.

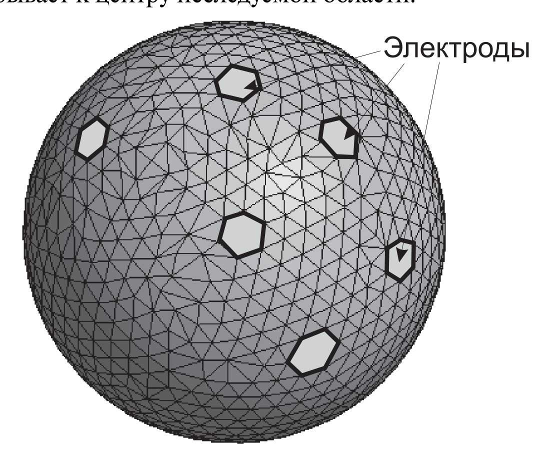


Рис. 1. *Поверхность сферической модели головы*

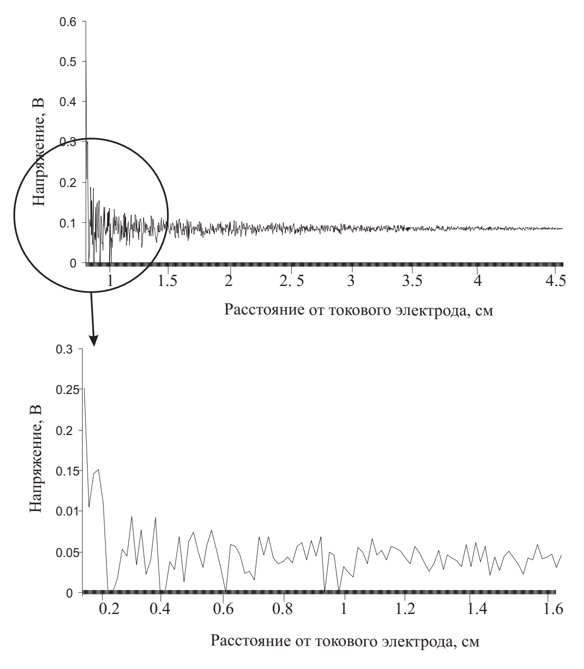


Рис. 2. *Зависимость напряжения в узлах модели от расстояния до токового электрода*

Рассмотрим это на конкретном примере. Пусть имеется четырехслойная сфера (рис. 1) с удельной проводимостью слоев от 0,042 (кость) до 4,6 (ликвор) См/м и диаметром 0,15 м. На границе области выделено 17 подобластей, в которых размещаются "электроды". Каждый электрод моделируется совокупностью поверхностных треугольных элементов. Всего модель содержит 5187 конечных элементов в форме тетраэдра. На один из "электродов" подается нулевой потенциал для обеспечения единственности решения, на диаметрально противоположный подается ток силой 1 мА. В результате решения прямой задачи вычисляются значения потенциала электрического поля в узлах модели. Для придания физического смысла решению вместо потенциала нужно использовать разность потенциалов в узлах по отношению к референтному уровню на нулевом электроде. На (рис. 2) приведена зависимость разности потенциалов от расстояния до токового электрода.

Вклад центральных элементов в результат измерения существенно ниже по сравнению с периферическими, соответственно, они дают меньший вклад в общее количество информации, создаваемое при измерениях. Пространственное разрешение электроимпедансного томографа зависит от его способности различать малые изменения разности потенциалов за счет различий в проводимости отдельных участков исследуемой области. Из (рис. 2) интуитивно ясно, что наибольшие колебания разности потенциалов наблюдаются возле поверхности и убывают к центру. Для количественной оценки этого явления можно использовать так называемую функцию чувствительности [4], которая сопоставляет каждой точке исследуемой области наблюдаемую на периферических электродах разность потенциалов при заданной конфигурации зондирующего тока. Эта функция в точности равна найденному в результате решения прямой задачи потенциалу электрического поля. Но для электроимпедансной томографии необходимо знать, как неоднородность удельной проводимости повлияет на результат измерений:

$$\delta J = \sum_{\Omega} \delta\sigma\varphi^{*}\varphi d\Omega; \qquad (3)$$

где J – вариация результата измерений, φ^* и φ – функции чувствительности соответственно токового и потенциального электродов, $\delta\sigma$ – вариация проводимости, $d\Omega$ – минимальный размер элемента исследуемой области (площадь или объем).

Функция чувствительности каждого электрода определяется путем решения прямой задачи, при условии что на данный электрод подается ток. Очевидно, что для получения электроимпедансного изображения нужно, как минимум, регистрировать δJ. Это дает нижнюю оценку диапазона измеряемых величин разности потенциалов между поверхностными электродами. Погрешность измерения ε не должна быть больше $S=\delta\sigma\varphi^*\varphi d\Omega$. При заданной точности измерительного тракта и геометрии исследуемой области, величину S можно изменять двумя способами – изменением размеров конеч-

ных элементов и функции чувствительности. Увеличения чувствительности можно добиться путем выбора оптимальной конфигурации зондирующего тока [5]. Однако, этот способ имеет существенные ограничения, связанные как с усложнением аппаратуры, так и с геометрией исследуемой области. Вообще говоря, оптимальная конфигурация зондирующего тока единственна для заданного распределения источников тока и удельной проводимости, но для ее нахождения необходимо знать распределение удельной проводимости. Таким образом, для полноценной реализации этого способа повышения чувствительности необходимо увязывать между собой алгоритм реконструкции изображения и алгоритм регистрации, но это весьма сложная задача и на сегодняшний день оптимальная конфигурация зондирующего тока рассчитана только для простых областей (окружности) при условии, что вариации удельной проводимости невелики. Кроме того, при такой конфигурации зондирующего тока возникают чисто технические проблемы уменьшения контактного сопротивления электродов и обеспечения стабильности условий в месте контакта электрод-кожа.

Из (3) следует, что S можно увеличить и простым изменением размера элемента исследуемой области $d\Omega$. Так как всегда можно соблюсти условие $0<\mathrm{abs}(\varphi^*\varphi d\Omega)\leq 1$, то можно найти величину:

$$p=\sum_{\Omega}-r\log(r); \quad \text{где} \qquad r=\mathrm{abs}(\varphi^{*}\,\varphi\,d\Omega). \tag{4}$$

По аналогии с информационной энтропией, величину p тоже будем называть энтропией. Наибольшее значение p будет соответствовать максимально однородному пространственному распределению чувствительности внутри исследуемой области. Выражение (4) дает возможность найти наилучшее распределение размеров элементов путем нахождения экстремума. В том случае, если погрешности измерительного тракта обусловлены, в основном, влиянием независимых источников шума, такой выбор размеров элементов модели области интереса позволяет сузить динамический диапазон измеряемых величин (либо увеличить точность измерения при заданном диапазоне измерительного тракта) и, тем самым, наиболее полно использовать возможности аппаратной части. Кроме того, ограничивается сложность математической модели и существенно уменьшаются вычислительные затраты на реконструкцию изображения. В целом предлагаемый нами подход позволяет оптимальным образом согласовать свойства измерительного тракта и разрешение реконструированного изображения. Единственный очевидный недостаток связан с необходимостью решения нелинейной задачи оптимизации при нахождении размеров элементов, но для современных вычислительных средств это вполне по силам. Существует большое количество программ для реализации метода "максимальной энтропии" в других областях, в частности, свободно распространяемый пакет Regularisation Tools (Hansen P.C., http://www.imm.dtu.dk/~pch). Таким образом, при реконструкции распределения проводимости можно существенно увеличить допустимую погрешность нахождения проводимости центральных элементов. Это эквивалентно уменьшению количества информации, приходящегося на центральные области. В результате открывается возможность адаптивного изменения размеров элементов изображения – центральные элементы можно сделать больше (уменьшить пространственное разрешение), а периферические – меньше (увеличить разрешение). Интерес к адаптивным методам построения конечно-элементной модели (КЭМ) проявился недавно и в настоящее время это весьма многообещающие направление повышения разрешающей способности электроимпедансной томографии [6].

Основой для применения адаптивных методов модификации КЭМ служит исходная модель, построенная, может быть, с избыточной точностью. Вообще говоря, существует несколько способов приближенного описания пространственного распределения электрических свойств биообъектов – с помощью метода конечных элементов, метода конечных разностей, метода граничных элементов, различных полуаналитических способов и т.д. Не вдаваясь в тонкости реализации каждого из известных подходов, отметим лишь, что наибольшее распространение в электроимпедансной томографии получил метод конечных элементов, именно он обеспечивает достаточную для практических целей точность моделирования и в то же время приемлемую вычислительную сложность.

Последовательность создания конечно-элементной модели предметной области состоит из нескольких этапов. Вначале необходимо создать контурную модель границы моделируемого объекта. Это можно сделать различными способами. Наиболее простой состоит в создании виртуальной модели в одной из систем трехмерного моделирования.

Для проведения предварительных исследований мы использовали модель головы, входящую в состав примеров к системе автоматизированного проектирования GiD (демонстрационная версия и описание доступны по адресу http://gid.cimne.upc.es). Вначале модель представляет собой набор линий и поверхностей, описывающих внешний контур органа или участка тела. Затем осуществляется разбиение поверхности на треугольники (триангуляция) и получается набор конечных элементов, с помощью которых аппроксимируется внешняя граница моделируемой области. После создания границы можно сформировать разбиение внутренней области. Для этого определяется объем, ограниченный поверхностью объекта и генерируется разбиение на конечные элементы, имеющие, например, форму тетраэдра (рис. 3). Затем необходимо присвоить каждому конечному элементу значение проводимости. Это наиболее трудоемкая операция, особенно при большом количестве элементов. В большинстве доступных систем авто-

матизированного проектирования задание свойств конечных элементов можно производить в пакетном режиме, либо вручную, используя специальную маску, накладываемую на модель. В любом случае, для создания адекватной модели может потребоваться очень много времени и ручной работы. В наших исследованиях нам потребовалось около 200 ч рабочего времени для создания близкой к реальности модели головы. В качестве эталона были использованы сегментированные томографические изображения, на которых были выделены отдельные ткани.

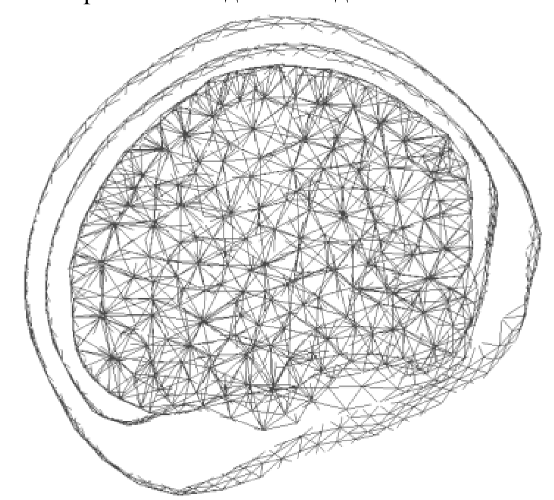


Рис. 3. *Разбиение трехмерной модели головы на конечные элементы*

Качество полученной модели определяется ее способностью моделировать исследуемой процесс с заданной степенью точности. По сравнению с традиционно используемыми моделями в виде совокупности вложенных сфер, точность моделирования распределения электрического потенциала увеличивается на 15...20 % при условии масштабирования модели в соответствии с реальными размерами головы. Но нам встречались пациенты, форма головы которых значительно отличалась от модельной и погрешность моделирования в этом случае была сравнима со сферической моделью. Недостаток данного подхода проявляется, прежде всего, в его трудоемкости и высокой стоимости систем автоматизированного проектирования, без которых обойтись весьма сложно.

Другой подход был реализован [7] с помощью системы IDEAS. За основу в этой работе были взяты томографические магнито-резонансные изображения (можно также использовать и рентгеновские). Толщина среза должна составлять 3...5 мм, максимум 10 мм, в противном случае неизбежен эффект "ступенчатой" границы. Срезы должны охватывать всю моделируемую область с небольшим (2–3 дополнительных среза) запасом. Каждый срез подвергается дополнительной обработке с целью точного выявления границы всего объекта и границ анатомических структур, отличающихся проводимостью. В простейшем случае это выполняется с помощью фильтра высоких частот, но для корректной сегментации требуются значительно более сложные алгоритмы. Вопросы сегментации изображений выходят далеко за рамки нашей статьи и мы не будем их рассматривать, тем более, что существует огромное количество как печатных работ, так и доступных программ с открытыми исходными текстами для выделения контуров и сегментации изображений (например, комплекс Nuages, созданный Bernhard Geiger и Jean-Daniel Boissonnat Copyright (C) 1993–2001 by INRIA Sophia Antipolis). В состав Nuages входит набор различных программ, в том числе и для сегментации, распространяется для некоммерческого использования в виде исходных текстов. В результате сегментации получается набор контуров в виде отрезков прямых линий или сплайнов более высоких порядков. Непосредственно использовать полученные контуры нецелесообразно, поскольку они содержат слишком много мелких деталей, которые могут существенно ухудшить качество реконструкции поверхности биообъекта. Для упрощения контура также существуют специализированные программы (в Nuages такой инструмент имеется). Затем из совокупности контуров реконструируется поверхность моделируемого объекта. Единственное требование к созданной поверхностиона должна быть замкнутой и не содержать разрывов. Поверхность создается в виде триангуляции (совокупности треугольников), на основе которых можно затем осуществить разбиение внутренней области на конечные элементы. Эта задача решается с помощью так называемого генератора сеток (mesh generator). Его основная задача – разделить внутренний объем, ограниченный поверхностью, на конечные элементы (например, тетраэдры) с заданными свойствами. В своей работе мы успешно применяли программу TetGen (автор Hang Si, E-mail: si@wias-berlin.de), задавая исходные данные в виде многоугольников (poly файл в терминологии TetGen). Сегментация позволяет найти отдельные области и для каждой из них построить КЭМ. В результате получается набор отдельных моделей, которые нужно свести воедино. Это можно сделать либо с помощью специализированной программы (например, SegMatch, Ohio State University), либо непосредственно в среде визуального проектирования. В работе R.H. Bayford et.al. использована универсальная среда IDEAS, но можно использовать и более доступные и распространенные средства, такие, как описанный выше пакет GiD. После объединения всех частей в одну получается законченная конечно-элементная модель исследуемой области. Значения проводимости каждому элементу нужно присвоить после сегментации до сведения отдельных частей воедино, поскольку в пределах каждой части проводимость принимает одно и то же значение.

Вне зависимости от способа построения конечно элементной модели на завершающем этапе нужно выделить точки фиксации электродов в соответствии с определенной схемой. Мы использовали общепринятую схему "10/20", широко применяе-

мую в традиционной электроэнцефалографии. Наиболее сложный для моделирования вопрос – это учет погрешности размещения электродов во время проведения реальных исследований по сравнению с моделью. Ошибки в размещении электродов приводят к существенным геометрическим искажениям изображения и оказывают не меньшее влияние на конечный результат, чем погрешность измерения напряжения на электродах. Разумный компромисс между сложностью проведения исследования и ошибками реконструкции можно достичь, измеряя расстояние от кончика носа до затылочного бугра обследуемого, а также расстояние между слуховыми проходами. КЭМ легко масштабируется в соответствии с заданными размерами и погрешность можно уменьшить на несколько процентов. В действительности все зависит от формы головы и погрешности установки электродов. Какие-либо теоретические оценки сделать практически невозможно. Во время создания КЭС мы пытались измерить погрешность аппроксимации головы путем сравнения магнито-резонансной томограммы и среза КЭМ. Для этого мы накладывали срезы друг на друга и измеряли площадь несовпадающих частей. Измерения проводились с помощью оригинальной программы для обработки изображения, созданной на кафедре медицинской и биологической кибернетики Сибирского государственного медицинского университета. Полученная величина составляла от 0,1 до 10 % от площади среза.

Таким образом, в результате создания конечно элементной модели получается приближенное (в пределах определенной погрешности) математическое описание исследуемой области. Модель состоит из точек (узлов), в которых соединяются линии, образующие конечные элементы. Описание модели содержит, как правило, три основных компонента – перечень всех узлов с указанием их пространственных координат, перечень конечных элементов с указанием входящих в каждый элемент узлов и значения проводимости для каждого элемента.

Создание модели – это один из самых трудоемких этапов в разработке системы для электроимпедансной томографии. Для предварительных исследований возможно использование простых описаний, которые моделируют исследуемый объект одной или несколькими геометрическими фигурами (сфера, эллипсоид, куб, цилиндр и т.д.). Такие модели с помощью специализированных программ можно создавать очень быстро и они могут вполне адекватно описывать поверхность отдельных участков тела.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lionheart W.R., Zhu Q.S., McLeod C.N., Denyer C.W., Lidgey F.J. Development of a real-time adaptive current tomography // Physiol. Meas. – 1994. – V. 15. – P. A37–A43.
2. Кузин Л.Т. Основы кибернетики. – Т. 1. – М.: Энергия, 1973. – 504 с.
3. Brown B.H., Barber D.C., Leathad A.D., Lu L., Wang W., Smallwood R.H., Wilson A.J. High frequency EIT data collection and parametric imaging // Innov. Tech. Biol. Med. – 1994. – V. 15. – P. 1–8.
4. Geselowitz D.B. An application of electrocardiographic lead theory to impedance plethysmography // IEEE Trans. Biomed. Eng. – 1971. – V. BME-18. – P. 38–41.
5. Kyriacou G.A., Koukourlis C.S., Sahalos J.N. A reconstruction algorithm of electrical impedance tomography with optimal configuration of the driven electrodes // IEEE Trans. Med. Imag. – 1993. – V. 12. – P. 430–438.
6. Molinari M., Cox S.J., Blott B.H., Daniell G.J. Adaptive mesh refinement techniques for electrical impedance tomography // Physiol. Meas. – 2001. – V. 22. – P. 91–96.
7. Bayford R.H., Gibson A., Tizzard A., Tidswell T., Holder D.S. Solving the forward problem in electrical impedance tomography for the human head using IDEAS (integrated design engineering analysis software), a finite element modelling tool // Physiol. Meas. – 2001. – V. 22. – P. 55–64.